

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TYVERB (lapatinib), inhibiteur de protéines kinases

Pas d'avantage clinique démontré dans le cancer du sein métastatique HER2+ chez les patientes ménopausées, en l'absence de chimiothérapie envisagée

L'essentiel

- ▶ TYVERB est indiqué dans le cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude ayant conduit à l'enregistrement de cette nouvelle indication n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase.
- ▶ L'absence de comparaison avec l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase et l'absence de données d'efficacité chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab en adjuvant ne permettent pas d'affirmer un avantage éventuel du lapatinib associé à un inhibiteur de l'aromatase.

Indication préexistante

- Ce médicament est déjà indiqué en association à la capécitabine dans le cancer du sein HER2+ au stade avancé ou métastatiques.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Les options thérapeutiques du cancer du sein métastatique sont l'hormonothérapie (en particulier les anti-aromatases), la chimiothérapie et d'autres agents comme les anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab) et le lapatinib.
- Le choix du traitement du cancer du sein métastatique dépend de facteurs tels que : la réponse à d'éventuels traitements antérieurs, le délai entre le traitement précédent et l'instauration de la première ligne de traitement du cancer métastatique, la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2, le nombre, le site et la taille des métastases, l'état général de la patiente ménopausée ou non (âge, co-morbidités).
 - La chimiothérapie est proposée en traitement de première ligne dans les cancers avec récepteurs hormonaux positifs, en cas de mauvais pronostic.
 - Chez les femmes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs, les traitements de première ligne sont les anti-aromatases de troisième génération (anastrozole, létrozole, exemestane), s'ils n'ont pas été utilisés en traitement adjuvant ou ont été interrompus depuis au moins 1 an, ou le tamoxifène.
 - En cas de surexpression de HER2, l'addition d'un traitement anti-HER2 est recommandée.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

La place du lapatinib dans la stratégie thérapeutique reste à préciser, en l'absence de comparaison à l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase et en l'absence de données d'efficacité chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab en adjuvant.

Données cliniques

Une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo a comparé l'efficacité de l'association lapatinib + létrozole au placebo + létrozole dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique chez 1 286 patientes, dont 219 avaient une tumeur surexprimant HER2 et pour lesquelles une chimiothérapie n'était pas immédiatement requise.

- Dans la sous population HER2+, la survie médiane sans progression a été plus élevée dans le groupe lapatinib + létrozole (35,4 semaines [IC 95 % = 24,1 - 39,4]) que dans le groupe placebo + létrozole (13 semaines [IC 95 % = 12 - 23,7]).
- Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe lapatinib + létrozole : diarrhée (64 % *versus* 20 %), rash (50 % *versus* 15 %), hépatotoxicité (15 % *versus* 8 %), anomalies des ongles (11 % *versus* < 1 %), diminution de la FEVG (5 % *versus* 2 %).

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TYVERB est important.
- Compte tenu de l'absence de comparaison à l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase et en l'absence de données d'efficacité chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab en adjuvant, TYVERB associé à un inhibiteur de l'aromatase n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein précisée par cette nouvelle indication de l'AMM.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

